

**POROUS PROTECTION FROM FOOD**

**Patent number:** JP2001131059  
**Publication date:** 2001-05-15  
**Inventor:** FYHR PETER; CORSELLI MARTA; WAXEGARD STAFFAN  
**Applicant:** AMARIN DEV AB  
**Classification:**  
**- international:** A61K9/26; A61K31/137; A61K33/14; A61K38/55; A61K47/32; A61P3/10; A61P25/00; A61P29/00; A61P31/04; A61P39/06  
**- european:**  
**Application number:** JP20000329035 20001027  
**Priority number(s):** SE19990003879 19991028

**Also published as:**

EP1095651 (A)  
EP1095651 (A)

**Report a data error he**

**Abstract of JP2001131059**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To reduce or eliminate problems in conventional sustained release medicines by providing an essentially zero-order sustained release medicine- containing preparation reducing or elimination the disturbance caused by a food. **SOLUTION:** This essentially zero-order sustained release medicine-containing tablet has a tablet core containing a medicine surrounded by a fir coating or membrane consisting of a water-insoluble polymer containing fine water-soluble particles essentially dispersed randomly in it, and a second hydrophilic thin membrane coating. The second thin membrane coating consists of the pharmaceutically permissible hydrophilic polymer such as a mixture of ethyl cellulose and hydroxypropyl methyl cellulose bringing essentially a food neutral system, and it becomes possible to perform a sustained release of the medicine not being affected by the food. The method for producing such tablets is also provided.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

**BLANK PAGE**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-131059

(P2001-131059A)

(43) 公開日 平成13年5月15日 (2001.5.15)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 9/26

A 6 1 K 9/26

31/137

31/137

31/167

31/167

31/192

31/192

31/198

31/198

審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-329035(P2000-329035)

(22) 出願日 平成12年10月27日 (2000.10.27)

(31) 優先権主張番号 9 9 0 3 8 7 9 - 6

(32) 優先日 平成11年10月28日 (1999.10.28)

(33) 優先権主張国 スウェーデン (S E)

(71) 出願人 500500158

アマリン ディベラップメント アクチボ  
ラゲット

スウェーデン国、マルモ、ルンダベージェン  
151

(72) 発明者 ビーター ファイアー

スウェーデン国 プヤレッド、ロユタント  
スベージェン 9

(72) 発明者 マルタ コルセリ

スウェーデン国 マルモ、バルドリリングガ  
タン 103

(74) 代理人 100066692

弁理士 浅村 皓 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多細孔性食物防護

(57) 【要約】

【課題】 食物による妨害が減少または排除されている本質的にゼロオーダーの制御放出性医薬含有製剤を提供することにより、従来の制御放出性医薬の問題を減少または排除する。

【解決手段】 本発明は、本質的にゼロオーダーの制御放出性医薬含有錠剤を提供し、この錠剤は、本質的にランダムに分散されている微細な水溶性粒子をその中に含有する水に不溶性のポリマーからなる第一コーティングまたは膜および第二の親水性薄膜コーティングにより取り囲まれている医薬含有錠剤コアを有する。この第二の薄膜コーティングは本質的に、食物中立システム (neutral system) をもたらすエチルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースとの混合物などの医薬上で許容される親水性ポリマーからなり、これにより食物の影響を受けない医薬の制御された放出が可能となる。本発明はまた、このような錠剤の製造方法を提供する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 医薬の本質的にゼロオーダーの制御放出を提供する第一のコーティングまたは膜と、食物による妨害を排除するかまたは最小にする第二の親水性薄膜コーティングとにより取り囲まれている医薬含有錠剤コアを有し、上記第一のコーティングまたは膜が、ランダムに分散されている微細な水溶性粒子をその中に含有する水に不溶性のポリマーから本質的になる医薬錠剤。

【請求項 2】 第二の薄膜コーティングが本質的に、調剤上許容されるセルロースポリマーからなることを特徴とする、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 3】 ポリマーが、エチルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースとの混合物であることを特徴とする、請求項 2 に記載の錠剤。

【請求項 4】 第二の薄膜コーティングが、エチルセルロース 50～90%およびヒドロキシプロピルメチルセルロース 10～50%を含有することを特徴とする、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 5】 第一のコーティングと第二のコーティングとの間に、補助コーティングが付与されていることを特徴とする、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 6】 補助コーティングが、ポリビニルピロリドンからなることを特徴とする、請求項 5 に記載の錠剤。

【請求項 7】 第一コーティングが、分散されている水溶性細孔形成剤をその中に含有する少なくとも 1 種のターポリマーから本質的になることを特徴とする、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 8】 第一のコーティングが本質的に、塩化ビニル、酢酸ビニルおよびビニルアルコールのターポリマーからなることを特徴とする、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 9】 コア内の医薬が、鎮静剤、抗生物質、催眠薬、抗高血圧薬、抗狭心症薬、鎮痛薬、抗炎症薬、神経弛緩薬、抗糖尿病薬、利尿薬、抗コリン作用薬、抗過酸症薬または抗てんかん薬からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 10】 コア内の医薬が、塩化カリウム、テオフィリン(theophylline)、テオフィリン塩、フェニルプロパノールアミン、サリチル酸ナトリウム、コリンテオフィリネート、パラセタモール(paracetamol)、カルビドパ(carbidopa)、レボドパ(levodopa)、ジルチアゼム(diltiazem)、エナラプリル(enalapril)、ベラパミル(verapamil)、ナプロキセン(naproxen)、プソイドエフェドリン(pseudoephedrin)、ニコランジル(nicorandil)、オキシブチニン(oxybutynin)、モルフィン(morphine)、オキシコドン(oxycodone)またはプロプラノロール(propranolol)であることを特徴とする、請求項 1～9

のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 11】 コア内の医薬が、ナプロキセン(Naproxen)であることを特徴とする、請求項 1～10 のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 12】 請求項 1 に記載の錠剤の製造方法であって、

a) コーティングまたは膜ポリマーを、溶剤中に溶解する工程、

b) 細孔形成材料の懸濁液または溶液を調製する工程、

c) 補助コーティング剤を、溶剤中に溶解する工程、

d) 薄膜ポリマーを、溶剤中に溶解する工程、

e) 医薬錠剤を提供し、細孔形成材料の懸濁液または溶液とコーティングまたは膜ポリマーの溶液とを配合し、コーティング液を生成する工程、

f) このコーティング液を、懸濁液または溶液の形態で、錠剤上に適用し、次いで錠剤上のコーティング液を乾燥させる工程、

g) 溶解した補助コーティング剤を、錠剤に適用し、次いで錠剤を乾燥させる工程、

h) この被覆された錠剤に、溶解した薄膜ポリマーを適用し、次いで錠剤を乾燥させる工程、を包含し、これにより第一のコーティングまたは膜ポリマー内にランダムに分散されている水溶性細孔形成性材料を含有し、補助コーティングおよび第二の薄膜ポリマーコーティングにより被覆されている被覆錠剤を提供する、上記製造方法。

【請求項 13】 医薬の本質的にゼロオーダーの制御放出を提供する第一のコーティングまたは膜により取り囲まれている医薬含有錠剤コアを含み、上記第一のコーティングまたは膜は本質的に、ランダムに分散されている微細な水溶性粒子をその中に含有する水に不溶性のポリマーからなる、医薬錠剤における食物による妨害を排除するかまたは最小にするための、親水性薄膜コーティングの使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、制御放出性医薬製剤に関する。詳細には、本発明は、食物による妨害から防護されている制御放出性錠剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】無数の種類の制御放出性錠剤が知られており、これらは多少の程度でも所望の結果、すなわち胃腸液体にさらされた時に、それらの溶解時間の過半部分の間における実質的に一定で、かつ制御された溶解速度を獲得するという結果の達成に成功できたものであった。このような錠剤の一つは、米国特許第 4,557,925 号に記載されている。この特許により開発された医薬製剤は、現在、使用されており、患者によく与えられている。しかしながら、幾つかの場合、薬理学的に活性な物質の放出が、食物摂取により妨害されることがあ

り、その結果として、一定の放出速度が妨害される。この錠剤は、医薬含有錠剤コアおよびこのコアを取り囲んでいる水に不溶性のコーティングまたは膜を有し、このコーティングまたは膜が、細孔形成性物質を含有するものである。いずれか特定の理論に拘束されるものではないが、食物脂肪が、疎水性コーティングまたは膜上に吸着されるか、または疎水性コーティングまたは膜中に吸収され、これにより医薬の放出が妨害されるものと信じられている。1種の疎水性ポリマー物質からなる、または疎水性ポリマー物質及び親水性ポリマー物質からなる外側細孔性コーティングを有する制御放出医薬製剤が、欧州特許第335 560号に記載されている。これらの製剤では、その制御放出がコーティングにより得られており、このコーティングの細孔は、以下に説明する本発明におけるような水溶性粒子によってではなく、当該コーティングのポリマー物質を適当に選択することによって得ている。食物による妨害にかかわる記載はなく、またこのような問題をどのようにして排除するかにかかわる記載もない。

#### 【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、このようなおよび類似の医薬製剤の上記の欠点を減少または解消することにある。

#### 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、本質的にゼロオーダーの制御放出性医薬錠剤に関し、当該錠剤は、ランダムに分散されている微細な水溶性粒子をその中に含有する水に不溶性のポリマーから本質的になる第一のコーティングまたは膜および第二の親水性薄膜コーティングにより取り囲まれている医薬含有錠剤コアを含有する。この第二のコーティングを備えていることによって、食物の存在下でも本質的にゼロオーダーの放出速度で医薬を放出することができる食物中立システム(food neutral system)がもたらされることが見出された。本発明はまた、このような医薬錠剤の製造方法に関する。

#### 【0005】

【発明の実施の形態】さらに詳細に説明すると、第二の親水性薄膜コーティングは本質的に、エチルセルロース、メチルセルロース、ポリメタクリレート、ポリビニルアセテート、ポリ(ビニルアセテート-コークロトン酸)、ポリ(ビニルアセテート-コビニルアルコール)、ポリ(アクリル酸エチル、メタクリル酸メチル、トリメチルアンモニオエチルメタアクリレートクロライド)などの調剤上許容される水に不溶性のポリマーおよびグアガム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレンオキサイド、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンなどの調剤上許容される水溶性ポリマーからなる。エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロースポリマーの混

合物が好ましく、さらにエチルセルロース50~90%およびヒドロキシプロピルメチルセルロース10~50%の濃度の混合物が、特に好ましい。好ましくは、この親水性薄膜コーティングはまた、可塑剤を含有する。可塑剤の例には、クエン酸トリエチルエステル、クエン酸アセチルブチルエステルおよびポリエチレンオキサイドがある。好適可塑剤は、クエン酸アセチルトリブチルエステルである。

【0006】本発明の好適態様によると、第一の疎水性コーティングまたは膜と第二の親水性薄膜コーティングとの間に補助コーティング(sub coating)を付与する。この補助もしくは中間コーティングは、グアガム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレンオキサイド、ポリビニルアルコールからなる群から選択することができる。好適な補助コーティングは、ポリビニルピロリドンからなることができる。第一のコーティングと第二コーティングとの間に補助コーティングを付与することによって、第一コーティングを通る活性物質の放出は、第二コーティングの存在により影響を受けない。

【0007】水に不溶性の微小孔を有するコーティングまたは膜は、上記で引用した米国特許第4, 557, 925号に記載されているタイプのものでよく、セルロース誘導体、アクリル系ポリマー、およびその他の高分子量ポリマー、例えばエチルセルロース、セルロースアセテート、セルロースプロピオネート、セルロースブチレート、セルロースバレレート、セルロースアセテートプロピオネート、ポリビニルアセテート、ポリビニルアルコール、ポリビニルクロライド、ポリビニルホルマール、ポリビニルブチラール、セスキフェニルシロキサン、ラダーポリマー、ポリメチルメタアクリレート、ポリカーボネート、ポリエステル、クマロンインデンポリマー、ポリブタジエン、ビニルクロライド-ビニルアセートコポリマー、エチレン-ビニルアセテートコポリマーおよび塩化ビニル-プロピレン-酢酸ビニルターポリマー等、並びに水溶性細孔形成性物質からなることができる。細孔形成性物質は、サッカロース、塩化ナトリウムおよび塩化カリウムからなる群から選択される水溶性物質から選択するか、またはポリビニルピロリドンおよびポリエチレングリコールからなる群から選択する。

【0008】コア内の医薬は、例えば鎮静剤、催眠薬、抗生物質、抗高血圧薬、抗狭心症薬、鎮痛薬、抗炎症薬、神経弛緩薬、抗糖尿病薬、利尿薬、抗コリン作用薬、抗過酸症薬または抗てんかん薬等であることができる。このような医薬物質は、例えば塩化カリウム、テオフィリン(theophylline)、テオフィリン塩、フェニルプロパノールアミン、サリチル酸ナトリウム、コリンテオフィリネート、パラセタモール(paracetamol)、カルビドパ(carbidopa)、レボドパ(levodopa)、ジルチアゼム

(diltiazem)、エナラプリル(enalapril)、ベラパミル(verapamil)、ナプロキセン(naproxen)、プソイドエフェドリン(pseudoephedrin)、ニコランジル(nicorandil)、オキシブチニン(oxybutynin)、モルフィン(morphine)、オキシコドン(oxycodone)またはプロプラノロール(propranolol)であることができる。本発明の態様の一つは、錠剤コア内に医薬活性物質としてナプロキセンを含有する製剤に関する。医薬活性物質の溶解度は、好ましくは10mg/リットルより大である。

【0009】本発明はまた、このような制御放出性製剤の製造方法を提供する。当該方法は、コーティングまたは膜ポリマー（ポリ（ビニルクロライド-コビニルアルコール-コビニルアセテート））を、溶剤中へ溶解する工程、細孔形成性材料の懸濁液または溶液を調製する工程、補助コーティング剤を溶剤中へ溶解する工程、薄膜ポリマーを溶剤中へ溶解する工程、医薬錠剤を提供し、次いで細孔形成性材料の懸濁液または溶液とコーティングまたは膜ポリマーの溶液とを配合し、コーティング液を生成する工程、このコーティング液を、懸濁液または溶液の形態で、錠剤上に適用し、次いで

で錠剤上のコーティング液を乾燥させる工程、溶解した補助コーティング剤を錠剤に適用し、次いで錠剤を乾燥させる工程、溶解した薄膜ポリマーを、被覆された錠剤に適用し、次いで錠剤を乾燥させる工程を包含し、これにより第一のコーティングまたは膜ポリマー内にランダムに分布されている水溶性細孔形成材料を含有し、補助コーティングおよび第二の薄膜ポリマーにより被覆されている被覆錠剤を得る方法である。

【0010】本発明は、その薄膜被覆された制御放出性錠剤にかかわる面、または方法の面のいずれかにおいて、錠剤内に配合される医薬または医薬の種類により制限されるものではない。現在公知のすべての医薬または将来発見される経口活性医薬を含有するいかなる錠剤も、本発明に従い被覆し、それにより錠剤と胃腸液体中の脂質との間の妨害が物理的に防止されている本発明による格別に有利な制御放出性医薬錠剤を提供することができる。

【0011】

【実施例】本発明を下記の調製および例によりさらに説明するが、本発明はこれらに制限されるものではない。

成分：	量 (mg/錠剤)
<u>コア：</u>	
ナプロキセン ナトリウム	54.8**
リン酸ナトリウム、二塩基性六水化物	38.9
乳糖 12.5M	49.1
ポビドン(Povidone)、コリドン(Kollidon) 2.5	52.0
ステアリン酸マグネシウム	10.3
エタノール 99.5%*	75.0
コア重量	69.8
<u>膜コーティング（第一のコーティング）</u>	
スクロース、粉末	57.1
コーティングポリマー	9.77
クエン酸アセチルトリブチルエステル	1.74
ひまし油（重合）	1.33
炭酸水素ナトリウム	2.09
アセトン*	54.2
膜コーティングの重量	72.0
<u>補助コーティング</u>	
ポリビニルピロリドン	11.4
エタノール、99.5%	12.3
補助コーティングの重量	11.4
<u>薄膜コーティング（第二のコーティング）</u>	
エチルセルロース N7	7.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.00

【0012】

【0013】

クエン酸アセチルトリブチルエステル (ATBC)	2.00
エタノール、99.5%*	161
水(精製)*	27.0
薄膜コーティングの重量	12.0

【0014】

錠剤の総重量:

793

註: コーティングの重量は、+/-10%で変化することがある。

\*: 工程中に蒸発する

\*\*: 500mg ナプロキセンに等しい量

【0015】A. コア

二塩基性リン酸ナトリウム六水化物を、クアドロ(Quadro)ミルにおいて0.5mmの篩に通し篩分けする。ナプロキセンナトリウム、乳糖、ポビドンおよび粉碎された緩衝剤を、1mm篩(クアドロ)に通し、湿式顆粒形成用強力ミキサー中に篩分けする。これらの物質を、エタノールで顆粒形成する。顆粒を、換気空気室内で40℃において約2時間、乾燥させる。乾燥による減量限界: 2.5~3.5%。乾燥した顆粒およびステアリン酸マグネシウムを、1mm篩(クアドロ)に通し篩分けし、次いで二重コーン式タンブルミキサー(double cone tumbling mixer)に移し、次いで最終混合を行う。錠剤形成は、回転式錠剤プレスで行う。

【0016】B. コーティング操作

錠剤コアを、数工程で被覆する:

- 膜コーティング(速度制限工程)

- 補助コーティング(膜コーティングを薄膜コーティングから分離するため) - 薄膜コーティング(食物による負の作用を防止するため)

- 乾燥容器における乾燥。

【0017】B. 1. 膜コーティング操作

膜コーティング懸濁液の調製

コーティング懸濁液は、二工程法(1-11)で製造する:

1. 濃厚懸濁液

1. スクロース粉末および炭酸水素ナトリウムを、連続攪拌下にアセトン中に分散/溶解する。この攪拌されている懸濁液を、パールミル(pearl mill)内で、追加のアセトン、クエン酸アセチルトリブチルエステルおよび重合したヒマシ油とともに粉碎する。この溶液を、最終混合容器に移し、ここで連続攪拌下に維持する。

2. コーティングポリマーを、アセトンに溶解する。この溶液を、最終混合容器に移す。

3. この濃厚懸濁液を、使用時点まで、最終混合容器内で連続攪拌下に維持する。

11. コーティング懸濁液

1. 濃厚懸濁液を、被覆装置内に含まれている容器に移し、アセトンで稀釈する。

2. このコーティング懸濁液は、膜コーティング操作の

間中、連続攪拌下に維持する。

【0018】パンにおける膜コーティング/乾燥

1. 熱気供給源および排気装置を備えたアクセラ コーター(Accela Cota)に、コアを移す。

2. 熱気の温度は、57℃である。

3. 空気伝送噴霧装置を用いて、コーティング懸濁液をコア上に噴霧する。

4. 膜コーティング後、錠剤をコーティングパン内で57℃において15分間、乾燥させる。

【0019】B. 2. 補助コーティング操作

1. エタノールおよびポビドンを、ステンレス鋼容器で攪拌しながら約10分かけて添加する。

2. 補助コーティングは、膜コーティング/乾燥後直ぐに、アクセラ コーターで行う。

3. 補助コーティング後、錠剤を、パン内で57℃において5分間、乾燥させる。

【0020】B. 3. 薄膜コーティング操作

1. エチルセルロースを、ステンレス鋼容器で約10分間、激しく攪拌しながら、エタノール中に溶解する。

2. この容器に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびクエン酸アセチルトリブチルエステルを、約10分間連続攪拌しながら添加する。

3. この容器に、激しく攪拌しながら水を添加する。攪拌は、約10分間継続する。

4. 薄膜コーティングは、補助コーティング及び乾燥後直ぐに、アクセラ コーター内で行う。

5. 薄膜コーティング後、錠剤を、コーティングパン内で57℃において10分間、乾燥させる。

【0021】B. 4. 乾燥容器における乾燥

最終コーティング後、錠剤を、換気した乾燥容器内で40℃において約16時間、乾燥させる。

【0022】第二のコーティングを備えていない錠剤に対する、様々な量の脂肪を含有する食物の作用は、図1中明白に証明されている。図2では、本発明による第二コーティングを備えた同一錠剤であり、この第二コーティングが第一コーティング上に施されているものに関する。図2は、食物による妨害が第二コーティングによって実質的に排除されることを明白に示している。

【0023】

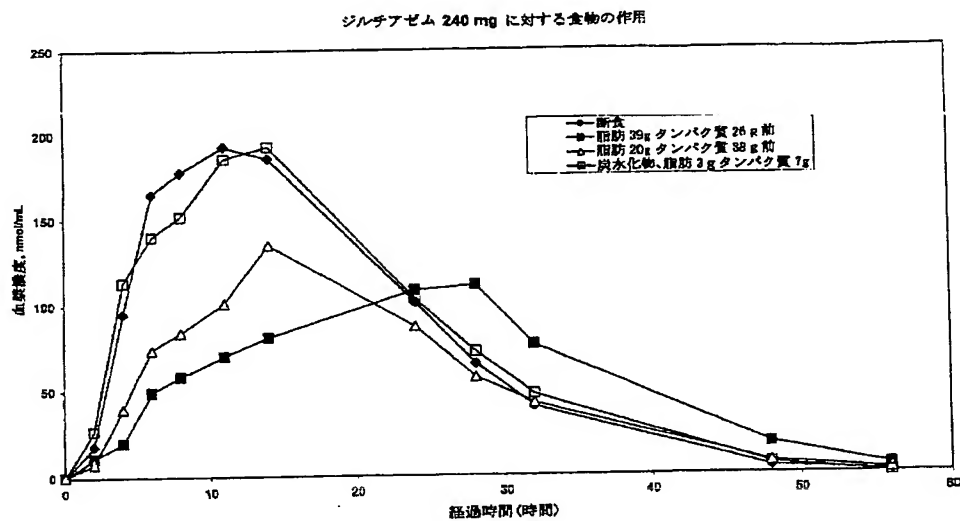
【発明の効果】本発明に係る、ランダムに分布された微細な水溶性粒子をその中に含有する水に不溶性のポリマーを含む第一のコーティング又は膜と、第二の親水性薄膜コーティングとにより取り囲まれている医薬含有錠剤コアを有する錠剤により、食物による妨害を受けずに、本質的にゼロオーダーの医薬の制御放出を可能とする医薬錠剤を提供することができた。

【図面の簡単な説明】

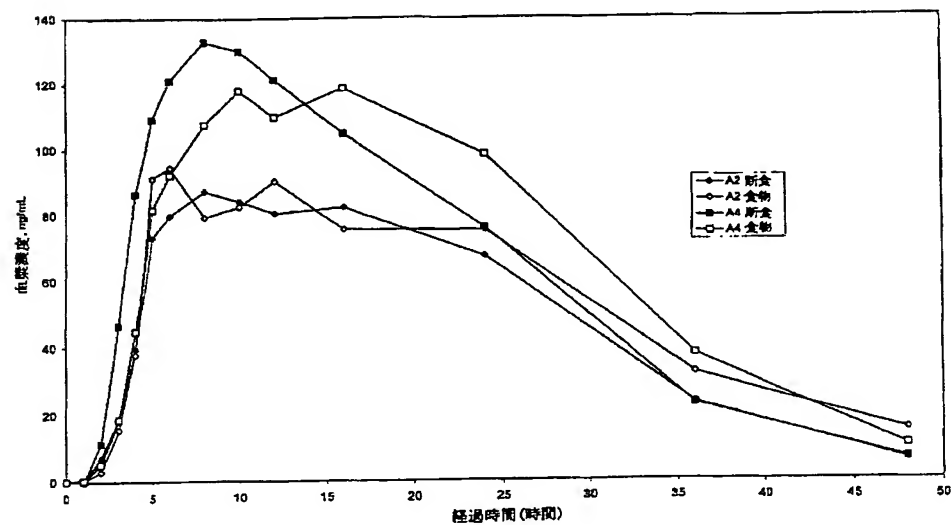
【図1】第二のコーティングを備えていないジルチアゼム錠剤(240mg)に対する、相違する量の脂肪を含有する食物の作用を、経過時間に対する血漿濃度で表わすグラフ。

【図2】第二のコーティングを備えているジルチアゼム錠剤(240mg)に対する、相違する量の脂肪を含有する食物の作用を、経過時間に対する血漿濃度で表わすグラフ。

【図1】



【図2】





## フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7

識別記号

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/277

31/455

31/522

31/554

31/60

33/14

38/55

47/32

47/38

A 6 1 P 3/10

7/10

9/10

9/12

25/00

25/02

25/04

25/08

25/20

29/00

31/04

39/06

1 0 3

1 0 7

A 6 1 K 31/277

31/455

31/522

31/554

31/60

33/14

47/32

47/38

A 6 1 P 3/10

7/10

9/10

9/12

25/00

25/02

25/04

25/08

25/20

29/00

31/04

39/06

A 6 1 K 37/64

1 0 3

1 0 7

(72) 発明者 スタッファン ワクセガルド  
スウェーデン国 マルモ、バゲガタン 26

**BLANK PAGE**